

学校编号：10384

分类号：_____ 密级_____

学号：20520131151586

UDC_____

廈門大學

硕 士 学 位 论 文

分子内非活化烯烃的氨氧化及氧化 氨化反应研究

Studies on Intramolecular Aminooxygenation and
Oxidative Amination of Unactivated Alkenes

许 凡

指 导 教 师： 徐 海 超 教 授

专 业 名 称： 有 机 化 学

论文提交日期：2016 年 月

论文答辩日期：2016 年 月

学位授予日期： 年 月

答辩委员会主席：

评 阅 人：

2016 年 06 月

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为(化学化工学院 徐海超)课题(组)的研究成果,获得(化学化工学院 徐海超)课题(组)经费或实验室的资助,在(化学化工学院 徐海超)实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

（ ） 1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，
于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

（ ） 2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人：

年 月 日

目 录

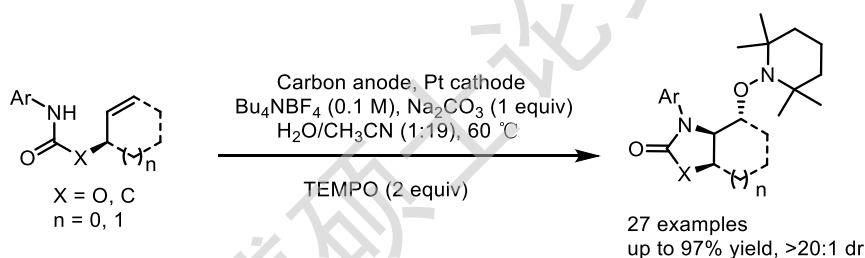
摘 要.....	I
Abstract.....	II
缩略语简表	IV
第一章 前 言	1
参考文献	3
第二章 非活化烯烃分子内电化学氨氧化研究.....	5
第一节 文献回顾.....	6
第二节 研究计划.....	12
第三节 结果与讨论.....	13
第四节 本章小结.....	28
第五节 实验部分.....	28
参考文献	64
第三章 铜催化分子内非活化烯烃氧化氨化反应研究.....	67
第一节 烯烃的双官能团化	67
第二节 烯烃的氧化氨化.....	72
第三节 文献回顾.....	74
第四节 研究计划.....	75
第五节 结果与讨论.....	75
第六节 本章小结.....	81
第七节 实验部分.....	81
参考文献	89
第四章 结 论	91
论文发表情况	92
致 谢	93

Contents

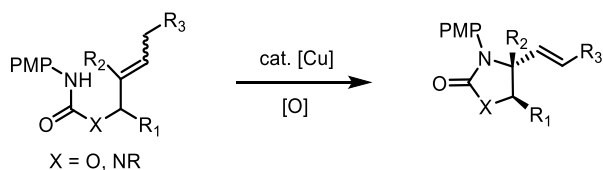
摘 要.....	I
Abstract.....	II
Abbreviation.....	IV
Charpter 1 Preface.....	1
References	3
Charpter 2 Electrochemical Intramolecular Aminooxygenation of Unactivated Alkenes	5
2.1 Review of the Reported Methods.....	6
2.2 Research Plan	12
2.3 Results and Discussion	13
2.4 Conclusions	28
2.5 Experimental Section	28
References	64
Charpter 3 Copper-Catalyzed Intramolecular Oxidative Amination of Unactivated Internal Alkenes	67
3.1 Difunctionalization of Alkenes	67
3.2 Oxidative Amination of Alkenes	72
3.3 Review of the Reported Methods.....	74
3.4 Research Plan	75
3.5 Results and Discussion	75
3.6 Conclusions	81
3.7 Experimental Section	81
References	89
Charpter 4 Conclusions.....	91
Acknowledgements	93

摘要

1,2-氨基醇类化合物广泛存在于生物活性分子、天然产物和手性试剂中，通过对烯烃的直接氨氧化是一条快速而有效构筑这类化合物的方法。当前烯烃氨氧化要么需要用到贵金属或者过渡金属催化，要么需要使用当量的高价碘氧化剂。另外，对于环状烯烃高区域和高立体选择性得到反式氨氧化产物的方法鲜有报道。在此背景下，我们发展了一种利用电化学方法实现分子内烯烃氨氧化的新方法，该方法利用电化学方法产生的氮自由基加成到分子内烯烃上，得到的碳自由基中间体进而被 TEMPO (2,2,6,6-四甲基哌啶-氮氧化物) 捕捉从而得到烯烃的氨氧化产物。该方法对于氨基甲酸酯和酰胺类底物能高产率得到烯烃氨氧化产物，而且对于环状烯烃可选择性得到反式氨氧化产物，该方法对现有的选择性得到顺式氨氧化产物的方法形成有效补充。



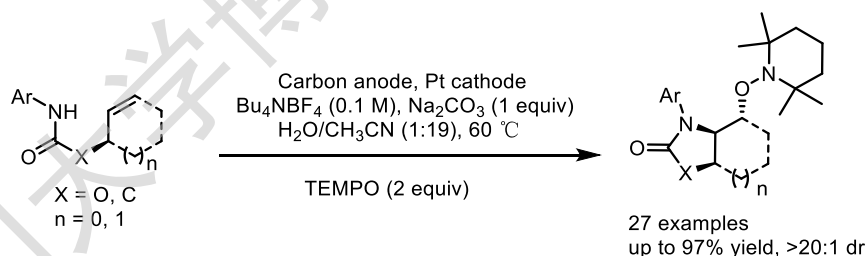
另外，我们发展了一种铜催化非活化烯烃氧化氨化的方法。传统的烯烃氧化氨化主要由钯催化通过氮钯化及 β -氢消除得到。利用廉价金属铜取代贵金属钯一直是一大挑战，主要是由于内烯烃的氮铜化难以进行。利用廉价金属铜盐为催化剂，高价碘氧化物 IBX (2-碘酰基苯甲酸) 为氧化剂，不需要额外加入配体，我们实现了对含有二取代和三取代烯烃的烯丙基氨基甲酸酯和尿素类底物的氧化氨化，成功构筑了噁唑烷酮和咪唑啉酮这两类化合物。前期机理研究表明，反应可能是自由基机理和金属催化共同作用的结果，其中 C-N 的形成是通过反应产生的酰胺氮自由基与烯烃加成得到。



关键词：烯烃 电化学 官能团化 氨氧化 氧化氨化 铜催化

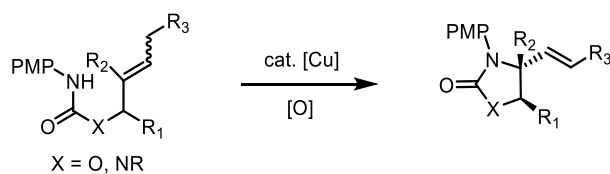
Abstract

Direct aminooxygenation of alkenes provides a straightforward and efficient access to the 1,2-aminoalcohol motif, which is present in a variety of bioactive molecules, natural products, and chiral reagents. Current methods to promote alkene aminooxygenation typically involve either the use of catalysts containing precious and/or toxic transition metals or rely on a stoichiometric amount of iodine-based oxidants. Additionally, a general method for the trans aminooxygenation of cyclic alkenes with high regio- and stereoselectivity remains elusive. In this thesis, an electrochemical approach to the intramolecular aminooxygenation of unactivated alkenes has been developed. This process is based on the addition of nitrogen-centered radicals, generated through electrochemical oxidation, to alkenes followed by trapping of the cyclized radical intermediate with 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-Noxyl radical (TEMPO). Difunctionalization of a variety of alkenes with easily available carbamates/amides and TEMPO affords aminooxygenation products in high yields and with excellent trans selectivity for cyclic systems (d.r. up to >20:1). The approach provides a much-needed complementary route to existing cis-selective methods.



In addition, a copper-catalyzed oxidative amination of unactivated internal alkenes has been developed. The Wackertype oxidative alkene amination reaction is traditionally catalyzed by a palladium through a mechanism involving aminopalladation and β -hydride elimination. Replacing the precious and scarce palladium with a cheap and abundant copper for this transformation has been challenging because of the difficulty associated with the aminocupration of internal alkenes. The combination of a simple copper salt, without additional ligand, as the catalyst and IBX periodinane as the oxidant, promotes efficiently the oxidative amination of allylic carbamates and ureas

bearing di- and trisubstituted alkenes leading to oxazolidinones and imidazolidinones. Preliminary mechanistic studies suggested a hybrid radical–organometallic mechanism involving an amidyl radical cyclization to form the key C-N bond.



Key words: Alkenes Electrochemistry functionalization aminoxylation
oxidative amination copper-catalyzed

缩略语简表

Ar	aryl / 芳基
Ac	acetyl / 乙酰基
Bn	benzyl / 苄基
Bu	butyl / 丁基
DCM	dichloromethane / 二氯甲烷
DMA	N,N-dimethylacetamide / N,N-二甲基乙酰胺
DMAP	4-N,N-dimethylaminopyridine / 4-N,N-二甲氨基吡啶
DMF	N,N-dimethylformamide / N,N-二甲基甲酰胺
DMP	Dess-Martin periodinane / 戴斯-马丁氧化剂
DIBAL-H	diisobutylaluminum hydride / 二异丁基氢化铝
DMSO	dimethylsulfoxide / 二甲亚砜
EDCI	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride / 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳二酰亚胺盐酸盐
EtOAc	ethyl acetate / 乙酸乙酯
ESI	electrospray ionization / 电喷雾电离
EDG	electron donating group / 给电子基
EWG	electron withdrawing group / 吸电子基
HRMS	high-resolution mass spectroscopy / 高分辨质谱
IR	infrared / 红外
iPr	isopropyl / 异丙基
MS	mass spectroscopy / 质谱
mp	melting point / 熔点
m-CPBA	3-chloroperoxybenzoic acid / 间氯过氧苯甲酸
NMR	nuclear magnetic resonance / 核磁共振
Ns	4-nitrobenzenesulfonyl / 对硝基苯磺酰基
Ph	phenyl / 苯基
PMP	4-methoxyphenyl / 对甲氧基苯基
RT	room temperature / 室温

TBDPS	<i>t</i> -butyldiphenylsilyl / 叔丁基二苯基硅基
TEMPO	2,2,6,6-tetramethylpiperidine-N-oxyl radical / 2,2,6,6-四甲基哌啶-氮氧化物
TEA	triethylamine / 三乙胺
TIPS	Triisopropylsilyl / 三异丙基硅基
TFA	trifluoroacetic acid / 三氟乙酸
Tf	trifluoromethanesulfonyl / 三氟甲烷磺酰基
THF	tetrahydrofuran / 四氢呋喃
Ts	tosyl / 对甲苯磺酰基

第一章 前言

自然界中有机化合物的骨架是由 C-C 键组成，但其功能往往是由杂原子实现。杂原子常常是以碳-杂原子键存在于有机化合物中。例如，很大部分的天然产物和大于 80% 的 FDA 批准的药物都含有 C-N 键。因此发展更加高效、绿色的 C-N 键形成方法具有重要意义^[1]。

自由基反应是有机化学中的基本反应类型之一，是构筑化学键的强大方法^[2]。自由基化学研究较多的为碳自由基化学，杂原子自由基化学的研究还较少。究其原因，主要是缺少便捷、通用的形成杂原子自由基的方法^[2]。氮自由基作为一类相对比较稳定的自由基更是被广为研究^[6]。传统上，氮自由基的产生主要通过 N-halogen^[3]，N-N^[4]，N-O^[5]，N-S^[6]等键的裂解产生 (图 1.1)，但这些方法都需要现场制备 N-halogen，N-N，N-O，N-S 键，而且需要用到剧毒的有机锡试剂，既不符合原子经济性也不符合绿色化学的理念。

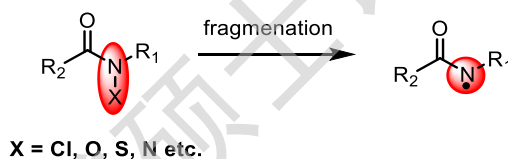


图 1.1

为此，我们设想，能否通过直接氧化 N-H 键产生氮自由基进而利用氮自由基去实现 C-N 键的构筑 (图 1.2)? 为此我们通过文献调研发现，直接氧化 N-H 键成自由基是可行的。

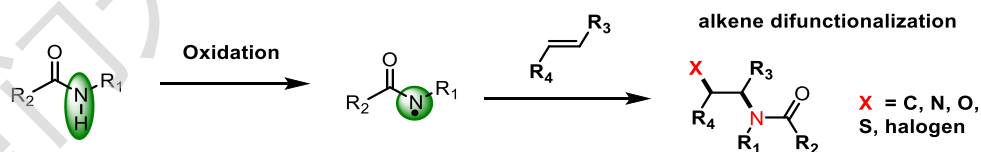


图 1.2

2002 年，Nicolaou 小组^[7]首次报道了高价碘 (IBX) 氧化氨基甲酸酯类底物实现分子内烯烃氢胺化的方法 (图 1.3)。反应被证明是经历一个自由基中间体与烯烃加成进而从四氢呋喃 (THF) 夺氢最终得到烯烃的氢胺化产物。

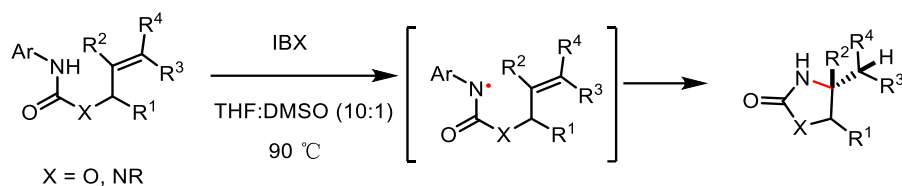


图 1.3

随后，Zheng,^[8] Li,^[9] Xiao,^[10] Chiba,^[11] 小组又分别报道了一系列利用氮自由基构筑 C-N 键的新方法 (图 1.4)。

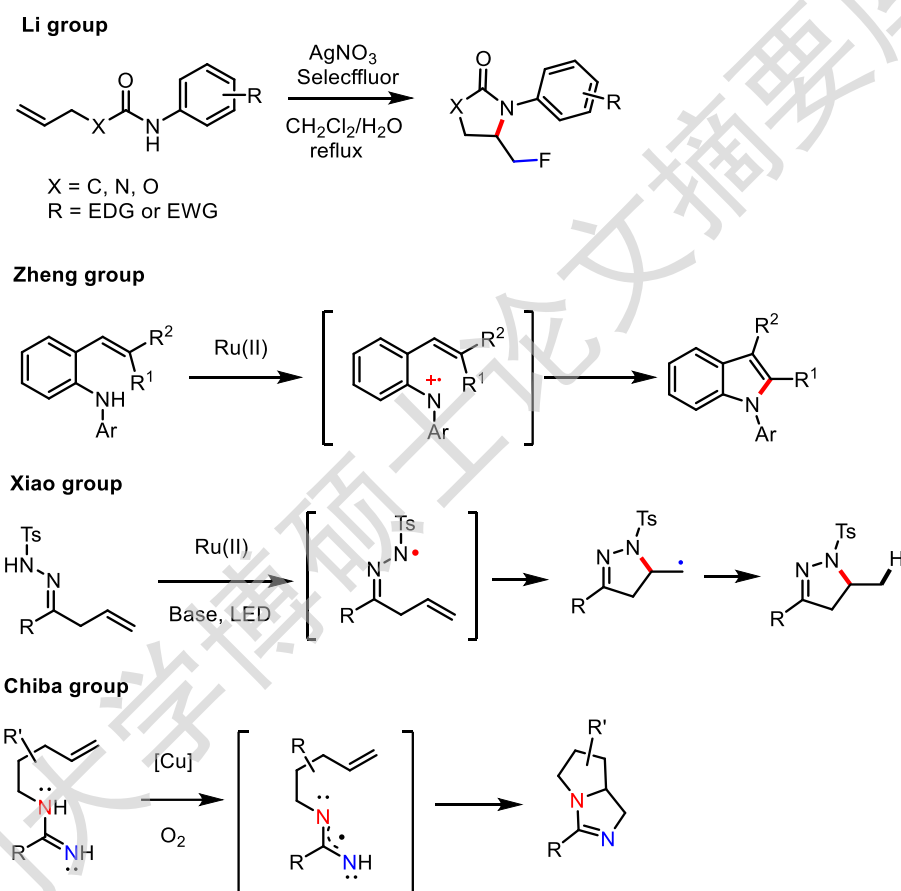


图 1.4

2008 年，Moeller^[12] 小组发展了一种用电化学的方法产生酰胺氮自由基并与富电子烯烃反应生成氮杂环化合物的方法 (图 1.5)。反应被认为是产生了一种酰胺氮自由基中间体。但该方法只适用于富电子烯烃，这也一度限制了该方法的适用范围。但该方法为我们提供了一种产生氮自由基的新方法，更重要的是该方法不需要用到贵金属或过渡金属催化，也不需要用到当量氧化剂，相比传统产生氮自由基的方法具有独特的优势。

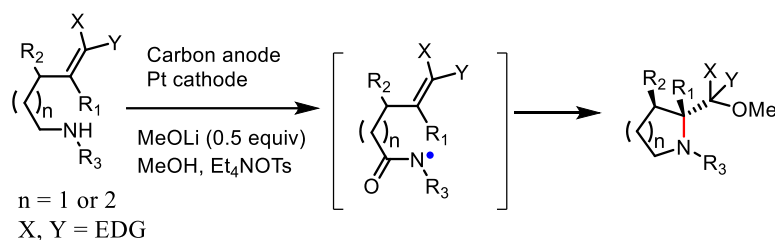


图 1.5

在此背景下，我们希望发展更加绿色、普适的形成 C-N 键的方法，为此我开展了一系列工作，并成功发展了两种基于氮自由基构筑 C-N 的新方法。首先我们通过电化学方法直接氧化 N-H 键成自由基进而与分子内烯烃加成，成功实现了非活化烯烃的氨氧化，在成功构筑 C-N 键的同时构筑 C-O 键。接着我们又发展了铜催化的非活化烯烃的氧化氨化，反应避免了贵金属的使用而且对于多取代烯烃具有良好的兼容性。

参考文献

- Constable, D. J. C.; Dunn, P. J.; Hayler, J. D.; Humphrey, G. R.; Leazer, J. L.; Linderman, R. J.; Lorenz, K.; Manley, J.; Pearlman, B. A.; Wells, A.; Zaks, A.; Zhang, T. Y. *Green. Chem.* **2007**, *9*, 411-420.
- For recent reviews, see: (a) Renaud, P., Sibi, M. P. *Radicals in Organic Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2001. (b) Togo, H. *Advanced Free Radical Reactions for Organic Synthesis*; Elsevier: Amsterdam, 2004. (c) Chatgililoglu, C., Studer, A. *Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials*; Wiley: Chichester, U.K., 2012.
- (a) Mackiewicz, P.; Furstoss, R.; Waegell, B.; Cote, R.; Lessard, J. *Org. Chem.* **1978**, *43*, 3746-3750. (b) Lessard, J.; Cote, R.; Mackiewicz, P.; Furstoss, R.; Waegell, B. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3750-3756.
- (a) Hoang-Cong, X.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2125-2126. (b) Lu, H.; Li, C. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5983-5897.
- (a) Horner, J. H.; Musa, O. M.; Bouvier, A.; Newcomb, M. J. *Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7738-7748. (b) Martinez, E.; Newcomb, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *71*, 557-561.
- (a) Esker, J. L.; Newcomb, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6877-6880. (b) Moutrille, C.; Zard, S. Z. *Chem. Comm.* **2004**, *40*, 1848-1849.

7. K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, S. Barluenga, K. W. Hunt, R. Kranich, J. A. Vega, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2233–2244.
8. S. Maity, N. Zheng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9562–9566; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9700–9704;
9. Z. Li, L. Song, C. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4640–4643.
10. X. Q. Hu, J. R. Chen, Q. Wei, F. L. Liu, Q. H. Deng, A. M. Beauchemin, W. J. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 12163–12167; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 12359–12363.
11. Wang, Y.-F.; Zhu, X.; Chiba, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3679–3682.
12. (a) H.-C. Xu, K. D. Moeller, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13542–13543; (b) H.-C. Xu, K. D. Moeller, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2839–2844; (c) H.-C. Xu, J. M. Campbell, K. D. Moeller, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 379–391.

第二章 非活化烯烃分子内电化学氮氧化研究

1,2-氨基醇是一类重要的结构单元，广泛存在于天然产物、生物活性分子和手型试剂中^[1] (图 2.1)。例如，Bestatin 是一种氨肽酶抑制剂，具有免疫调节功能，被广泛应用于癌症的化学疗法中；从蓝藻中分离得到的 Hapalosin 具有抗肿瘤细胞耐药性；另外，从短小芽胞杆菌发酵液中分离得到的 AI-77-B 具有护胃活性等。由于这类分子大多具有重要的生物活性和独特的立体化学结构，对它的合成方法学研究一直是国际关注的热门。其中，最简单快捷的方法是直接对烯烃氮氧化一步得到 1,2-氨基醇结构。目前，直接对烯烃氮氧化的研究主要包括贵金属及过渡金属催化^[2]和高价碘氧化^[3,4]，然而这些方法都需要用到金属或者当量氧化剂，与当下倡导的绿色化学理念相悖，而且对于环状烯烃高立体选择性得到反式氮氧化产物尚未见诸报道。因此，发展一种更加绿色的、高立体选择性的烯烃氮氧化方法学显得尤为重要。

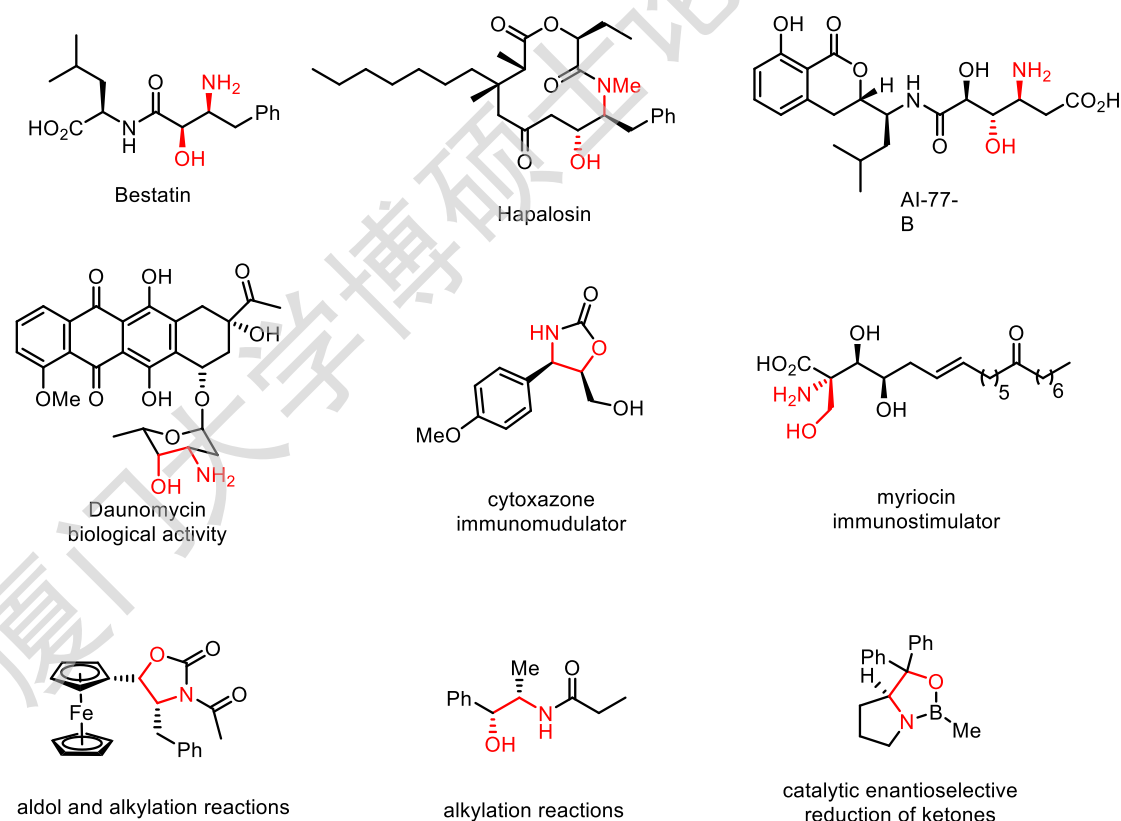


图 2.1

第一节 文献回顾

1、钨催化烯烃氨氧化

1996 年, Sharpless 小组^[2a,2b]首次报道了钨催化烯烃不对称氨氧化。他们以 $K_2OsO_2(OH)_4$ 为催化剂, $TsNH_2$ 为氨源, $(DHQ)_2-HAL$ 为配体首次实现了烯烃的不对称氨氧化, 反应条件温和, 只需催化量的金属钨和配体即可快速实现烯烃的氨氧化, 且不需要手性辅助基 (图 2.2)。但该方法对于反式烯烃效果较好而对顺式烯烃效果不理想, 对缺电子烯烃效果较好对富电子烯烃效果较差, 而且, 对于单取代烯烃区域选择性较差。

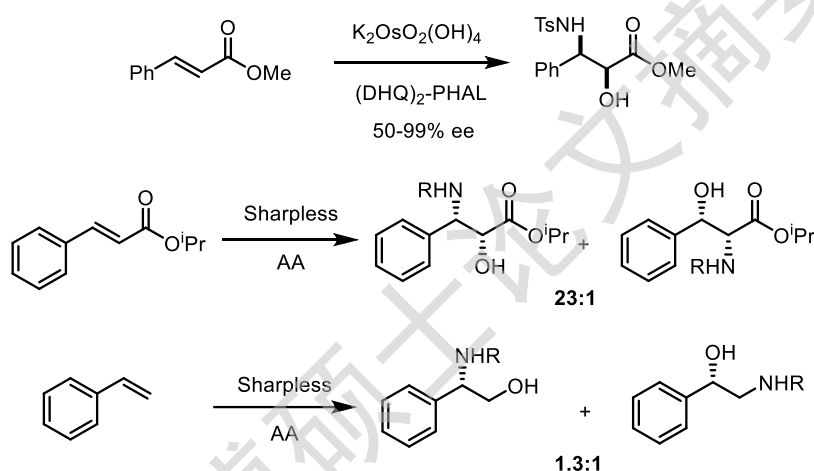


图 2.2

2002 年, Donohoe 小组^[2d,2e]同样利用 $K_2OsO_2(OH)_4$ 为催化剂实现了分子内烯烃氨氧化 (图 2.3)。反应不仅很好的控制了区域选择性而且专一性得到顺式氨氧化产物, 反应经历了一个氮宾中间体, 该中间体不仅充当氧化剂同时提供氨氧化的氮源, 由于氮宾被固定在烯丙醇上所以反应可以很好控制区域选择性, 水解过程经历环状过渡态, 所以反应专一性得到顺式氨氧化产物。但该方法对于五元环烯烃不适用, 可能是由于成环过程中张力过大。

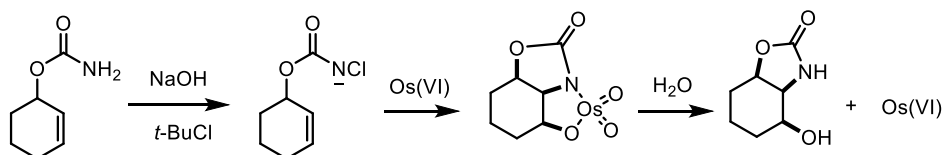


图 2.3

2、铈催化烯烃氨氧化

2002 年, Stengel 小组^[2f]报道了 $PhI(OAc)_2$ 介导的铈催化吡啶环氨氧化, 对

Degree papers are in the “[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)”.

Fulltexts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.